

THESIS

MARBURG

1965

Aus dem Pharmakologischen Institut in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

**Verstärkung der Chloralhydratwirkung
durch Salicylat,
als Beitrag zur Frage der Interferenz
von Arzneimittelwirkungen**

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Haroutune Kassabian

aus Jerusalem/Jordanien

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus dem Pharmakologischen Institut in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

**Verstärkung der Chloralhydratwirkung
durch Salicylat,
als Beitrag zur Frage der Interferenz
von Arzneimittelnwirkungen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Haroutune Kassabian

aus Jerusalem/Jordanien

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Universität Marburg/Lahn am 27.1.1965.

gedruckt mit der Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. H. Hensel

Referent: Prof. Dr. med. W. Schmid

Correferent: Doz. Dr. med. H-W. Kunz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Methodik	2
Versuche an Ratten	2
Glucuronidbestimmung im Harn	3
Natr.-Salicylatnachweis im Harn	5
Chloralhydrat, Trichloressigsäure und Trichloräthanol Bestimmungen im Harn und Blut	7
V Versuchsergebnisse	10
Glucuronidausscheidung nach Natr.-Salicylatgaben	10
Glucuronidausscheidung nach Chloralhydratgaben	13
Versuche über additive Glucuronidbildung	14
Blutspiegelbeeinflussung durch Chloralhydrat und seine Abbauprodukte	15
Kombinationsversuche von Chloralhydrat und Natr.-Salicylat	20
Glucuronidbildung nach Chloramphenicolgabe	21
Ergebnisse	22
Zusammenfassung	26
Literaturverzeichnis	27
Anhang: Tabellen 1-7	

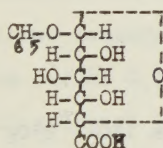


Digitized by the Internet Archive
in 2026

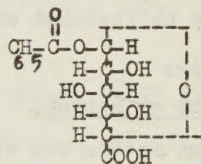
Einleitung.

Der Organismus hat sich unter physiologischen Bedingungen in seinem Stoffwechsel ausser mit der Verwertung der Nährstoffe stets mit unvermeidbaren Begleitstoffen der Nahrung und anderen Fremdstoffen wie Arzneimitteln auseinanderzusetzen. Ein Teil solcher körperfremden Substanzen wird resorbiert und für die Elimination im Stoffwechsel, besonders in der Leber, nierengängig gemacht. Ein bekanntes Beispiel ist die Produktion von Indol und Skatol durch die Darmbakterien, die resorbiert und entgiftet werden und zwar durch Koppelung an Glucuron- und Schwefelsäure.

Die hauptsächlich in der Leber localisierten Koppelungsreaktionen laufen nach folgendem Schema ab: Die zu beseitigenden Substanzen werden entweder ätherartig z.B. Phenol oder esterartig z.B. Benzoesäure mit Glucuronsäure gepaart.



(Phenolätherglucuronid)



(Benzoesäureester-glucuronid)

Die gepaarten Glucuronide werden im Körper durch β -Glucuronidase gespalten. (s. K. Lang, Der Intermediäre Stoffwechsel.)

Die Koppelungsvorgänge werden unter gewöhnlichen Lebensbedingungen vollständig beansprucht. Eine Steigerung der Koppelungsreaktionen tritt ein, wenn zusätzlich koppelungsfähige Substanzen dem Organismus zu geführt oder aus Fremd-

substanzen im Stoffwechsel entstehen. Es sind eine Reihe arzneilich gebrauchter Stoffe bekannt, welche die Glucuronidausscheidung im Harn erhöhen, z.B. Phenole, Säure, Steroidhormone.

In Zusammenhang mit therapeutischen und toxischen Wirkungen ist es von grosser Bedeutung, bis zu welchem Punkt die Koppelungsreaktionen steigerbar sind. Über ihre maximale Auslastbarkeit ist aber noch wenig bekannt. In der vorliegenden Arbeit wurden an der Ratte Versuche unternommen, um Zusammenhänge zwischen Dosis eines Glucuronidbildners und Glucuronidausscheidung im Harn zu finden. Dabei war es von besonderem Interesse festzustellen, wie sich bei Verabreichung von zwei Glucuronidbildenden Substanzen die Gesamtglucuronidbildung bzw. Ausscheidung verhält. Die wesentlichen Versuche zu diesen Fragen wurden mit Chloralhydrat und Natrium salicylicum angestellt.

Methodik.

Versuche an Ratten.

1. Junge Ratten von einem Gewicht von 130 - 230g wurden verwendet. Die Tiere wurden gewogen und die zu untersuchenden Substanzen in g/Kg Körpergewicht entweder subcutan unter der Rückenhaut oder intravenös in die Schwanzvene zugeführt. Gleichzeitig mit jeder Versuchsreihe wurden nicht behandelte Tiere als Kontrolle angesetzt.

2. Versuchsanordnung.

Uringewinnung: Die Tiere wurden einzeln in einen Glastrichter auf einen Drahtboden gesetzt. Die Verunreinigungen des Urins durch Haare, Futterreste und Kotmassen wurden durch engmaschige

Siebe an der Trichtermündung abgefangen. Die ausgeschiedenen Urinmengen wurden in einem graduierten Kunststoffzylinder aufgefangen und zwar in 12 stündigen Abständen von der Applikation der Testsubstanzen. Die ersten Versuche zeigten einen wesentlichen Mengenunterschied vom Tag- zum Nachturin. Die Nachturinmenge war regelmässig ein mehrfaches höher als die bei Tag. Die Versuche wurden deshalb zeitlich in überwiegender Anzahl so angesetzt, dass die Substanzen abends zugeführt wurden und die Harnabnahme am folgenden Morgen erfolgte. Ein zusätzliches Zentrifugieren des Harns war bei vorsichtiger Pipettiermethode unnötig. Nach jeder Benutzung wurden die Trichter gründlich gereinigt.

3. Glucuronidbestimmung im Harn.

Methode nach Dische.

Reagenzien.

1. Glucuronsäurelacton - Standardlösung (1ml = 100 γ)
2. Konzentrierte Schwefelsäure p.a.
3. Carbazolum purum. 0,1%ige Lösung in absol. äthyl Alkohol gelöst. (Kühl gelagert ist die Lösung längere Zeit haltbar. Bei bläulich-grauer Verfärbung nicht mehr verwenden.)

Bestimmungsmethode.

1ml einer 1:50 - 1:100 verdünnten Urinprobe in Methanolbad abkühlen bis die Lösung im Reagenzglas vereist ist.

2. 6ml H_2SO_4 werden sehr vorsichtig zugesetzt.
3. Die Reagenzgläser mit Glasperlen zudecken und 20min. im kochenden Wasserbad halten.
4. Abkühlen auf Zimmertemperatur.

5. 0,2ml 1%ige alkoholische Carbazollösung hinzufügen und kräftig durchschütteln.

6. Eine rosa-violette Farbe bildet sich. Die maximale Intensität ist erst nach zwei Stunden erreicht. Nach länger als zwei Stunden verschwindet die Farbe langsam. Die Lichtresorption wird bei einer Wellenlänge von 525m mit Zeiss PMQ2 Spectro-photometer gemessen. (1cm Schichtdicke.)

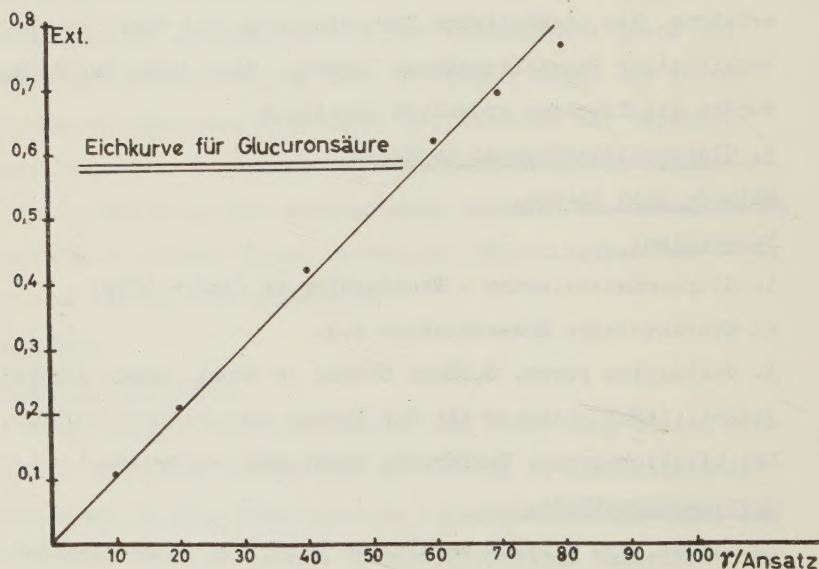


Abb.1 Eichkurve für Glukuronsäure.

Glucuronid Eichkurve.

1ml = 100γ Glucuronsäurelacton enthaltende Lösung wird so verdünnt, dass ein 1ml Ansatz von 1 - 100γ Glucuronsäure-

lacton enthält. Die Lösungen werden nach der obengennanten Methode behandelt und die Extinktionswerte in Abhängigkeit zu der ansteigenden Glucuronsäurelactonkonzentration in ein Koordinatensystem eingetragen. Die entstandene Kurve folgt dem Lambert-Beerschen Gesetz. (s. Abb.1)

Glucuronidberechnung im Harn.

γ ausgeschiedene Menge/ Zeiteinheit (1 Stunde) =

$$\frac{E \times 10 \times V_g \times \text{ml Urin}}{\text{Versuchszeit in Std.}}$$

Nach der Eichkurve: $E = 0,1 = 10\gamma$

V_g = Verdünnungsgrad des Harns.

ml Urin = Menge Urin ausgeschieden während der Versuchszeit.

Natr.-Salicylatnachweis im Harn.

Reagenzien.

1. 0,2%iges Eisenreagenz
(1g $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ in 500ml 1%iger HNO_3 gelöst.)
2. 8%ig Natr.-Acetat.
3. Natr.-Salicylat Standardlösung (4ml = 200 γ)
4. Aether DAB6.
5. nHCl.
6. $\frac{n\text{NaOH}}{10}$

Eichkurve für Natr.-Salicylat.

Aus der Natr.-Salicylat Standardlösung werden Verdünnungen hergestellt, die in 4ml Ansatz 1 - 200 γ Natr.-Salicylat enthalten. Dem Ansatz wird 0,3ml 8% Natr.-Acetat und 1ml Eisenreagenz zugegeben. Eine violette Farbe bildet sich und erreicht

die maximale Intensität; die gleich mit dem Zeiss-Photometer bei einer Wellenlänge von 525m μ , gegen Blindwert - 1ml Eisen-reagenz, 0,3ml Natr.-Acetatlösung und 4ml aqua.demin. abge-messen werden kann. Die Extinktionswerte gegen γ Natr.-Salicy-lat werden in ein Koordinatensystem eingetragen und folgen dem Lambert-Beerschen Gesetz. Jedoch bei Konzentrationen über 200 γ ist das Gesetz nicht mehr verwendbar. (s. Abb.2)

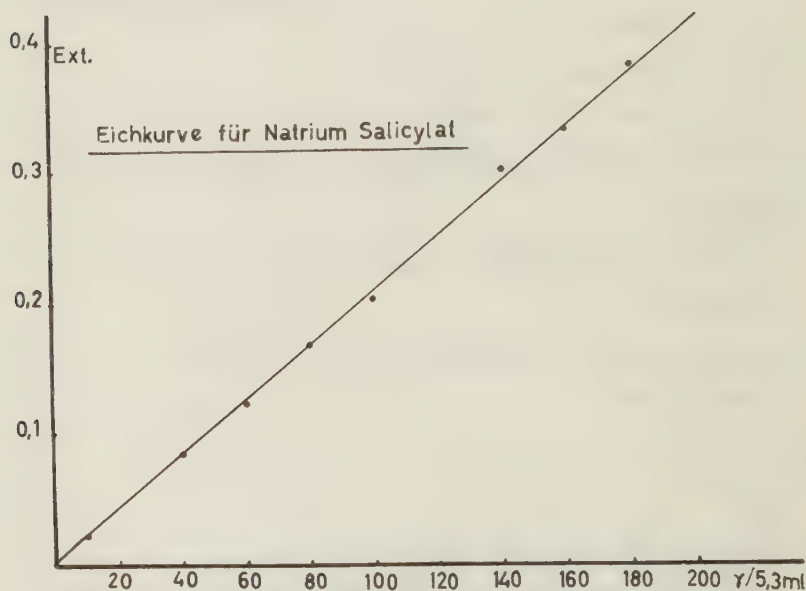


Abb.2

Eichkurve für Natr.-Salicylat.

Nachweis des nicht gebundenen Salicylats im Harn.

In einem Scheidetrichter werden 0,5ml Harn mit 4ml aqua. demin. und 0,5ml nHCl angesäuert. Dieser Ansatz wird einmal mit 10ml Äther DAB6 ausgeschüttelt und das Salicylat in die Ätherschicht

überführt. Nachdem zwei Schichten sich getrennt haben, wird die untere Phase abgelassen und verworfen. Zur Aetherphase im Trichter werden 4ml ¹⁰nNaOH zugegeben und kräftig durchgeschüttelt. Man muss den Trichterstopfen mit dem Zeigefinger festdrücken, um jegliche Flüssigkeitsverluste zu vermeiden. Nachdem die zwei Schichten sich getrennt haben, wird die untere Phase in ein Reagenzglas vorsichtig abgelassen. Der in dieser wässrigen Phase gelöste Aether wird in einem Wasserbad bei 80°C für ca. 60min. abgedampft. Danach wird auf Zimmertemperatur abgekühlt, 0,32ml nHCl zuzugegeben und mit dem PH-Meter nach Knick auf PH 4,0 eingestellt. Nach der Zugabe von 0,3ml Natr.-Acetat und 1ml Eisenreagenz, entwickelt sich eine blau-violette Farbe und wird mit dem Zeiss-Photometer bei einer Wellenlänge von 525mμ gemessen. Die Extinktion entspricht der Menge freien Salicylats in 0,5ml Harn. Der gelöste Aether muss restlos abgedampft werden, sonst entstehen Trübungen bei der Farbenentwicklung und verursachen erhebliche Abweichungen der Ergebnisse. Das Reagenzglas muss mit einer Glasperle zugedeckt werden.

Chloralhydrat, Trichloressigsäure und Trichloräthanol

Bestimmungen im Harn und Blut.

Die Bestimmungen wurden simultan mit dem Glucuronidnachweis durchgeführt.

Methode nach Fujiwara.

Reagenzien.

1. Chloralhydrat Standardlösung (1ml = 70γ)
2. Trichloressigsäure Standardlösung (1ml = 70γ)
3. 8n NaOH.

4. Pyridin puriss.

5. 10%ige Natr.-Wolframatlösung.

6. $\frac{2n}{3}$ H₂SO₄.

Eichkurve für Chloralhydrat und Trichloressigsäure.

Die zu bestimmende Menge Chloralhydrat bzw. Trichloressigsäure wurde in Verdünnungen von 5 - 70 μ /ml Ansatz in einen Erlenmeyerkolben zugegeben und die Menge auf 3ml mit aqua. demin. ergänzt. Daraufhin wurden 7ml 8n NaOH und 10ml Pyridin puriss. zugefügt und die Mischung unter ständigem Rotieren in kochendem Wasserbad genau 2min. erhitzt. Ohne Verzögerung wurde die Mischung in Methanolbad ca. 20°C abgekühlt und mit einer Pipette wurden aus der oberen Phase genau 8ml abgehoben. Diese ist rosarot gefärbt, aber milchig getrübt. Nach Zugabe von 2ml aqua.demin. tritt Klärung ein.

Die Messung erfolgt mit dem Zeiss-Photometer bei einer Wellenlänge von 520m μ (1cm Schichtdicke.)

Als Blindwert wurden 10ml 8n NaOH + 10ml Pyridin erhitzt und verwendet. Eine notwendige Massnahme war diese Blindwertvorbereitung, da Pyridin eine leichte rosa-gelbe Farbe besitzt. Die Lichtabsorption, aufgetragen auf ein Koordinatensystem gegen angewendete Mengen von Chloralhydrat bzw. Trichloressigsäure gehorcht dem Lambert-Beerschen Gesetz.

Die Eichkurven für Chloralhydrat und Trichloressigsäure sind nicht identisch. (s. Abb. 3)

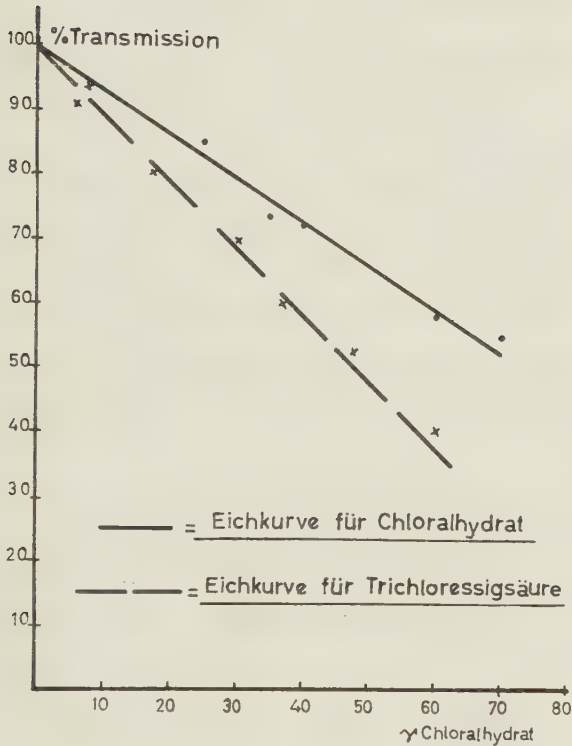


Abb. 3. Eichkurven für Chloralhydrat und Trichloressigsäure.

A. Gesamt Chloralhydratnachweis im Harn.

Die Fujiwara Nachweismethode wurde mit einem 0,5ml Harnansatz verwendet.

$$\gamma \text{ Gesamt Chloralhydrat} = E \times 0,5 \times \text{Faktor} \times \text{ml Harn.}$$

Der Faktor wurde aus der Eichkurve errechnet. z.B. $E = 80\% = 28\gamma$.

B. Trichloressigsäurenachweis im Harn.

0,5ml Harn wurden auf 3ml mit aqua. demin. ergänzt. Dazu wurden 7ml 8n NaOH **h**ingefügt und eine Stunde **s**tehengelassen. Dann **e**rst mit Pyridin erhitzt.

Chloralhydrat = Gesamt Chloralhydrat - Trichloressigsäure.

C. Trichloräthanolnachweis im Harn und Blut.

1ml Material + 1ml 7%ige Chromsäurelösung + 1ml konz. H_2SO_4 wurden im Methanolbad zusammengefügt und 3 - 4 Stunden stehen-gelassen. Die vorhandene Menge Trichloräthanol wurde in Tri-chloressigsäure oxydiert und die Gesamt Trichloressigsäure bestimmt. (s. Bestimmung von Trichloressigsäure.)

Trichloräthanol = Gesamt Trichloressigsäure - Trichloressigsäure.

Blut Gewinnung.

Das Blut musste erst enteiweisst werden, ehe man für den Nachweis verwenden konnte. Das Blut wurde unter Athernarkose aus den freigelegten Jugularisvenen gewonnen. Die Enteiweissung geschah: 1Vol. Blut + 1Vol. 10% Natr.-Wolframat + 1Vol. $2n H_2SO_4$ in einem Zentrifugenglas. Es wurde bei einer 2700U/min. 10min. lang zentrifugiert. Die daraus gewonnene klare Flüssigkeit wurde für die Bestimmung von Gesamt Chloralhydrat, Trichlor-essigsäure und Trichloräthanol verwendet.

Versuchsergebnisse.

Glucuronidausscheidung nach subcutanen Gaben von Natr.-Salicylat.

In der vorausgegangenen Arbeit von Kühnel waren Dosen im Bereich von 0,03g/Kg - 0,1g/Kg subcutan appliziert worden. Dabei ~~war~~ festgestellt worden, dass mit zunehmender Dosis die Menge des freien Salicylats anstieg und parallel dazu der Anteil

des Glucuronsäure gebundenen Salicylats. Wir injizierten Dosen im Bereich von 0,05g/Kg - 0,6g/Kg. Um die Flüssigkeitsmenge gleich zu halten, wurde die Konzentration des Salicylats der jeweiligen Dosis angepasst. Innerhalb des ganzen Dosierungsbereiches verhielten sich die Ratten ruhiger in Vergleich zu den Kontrolltieren.

Die Tiefe der Sedation war abhängig von der Dosierung: nach der Injektion von Natr.-Salicylat wurde ausserdem eine deutliche diuretische Wirkung festgestellt. Da sie mit zunehmender Salicylatdosis anstieg, war sie nicht nur als die Folge der injizierten Flüssigkeitsmenge anzusehen, sondern als Salicylatwirkung zu deuten. Die Glucuronidausscheidung in Beziehung zur applizierten Salicylatdosis ist in Tab.1 und Abb.4 dargestellt.

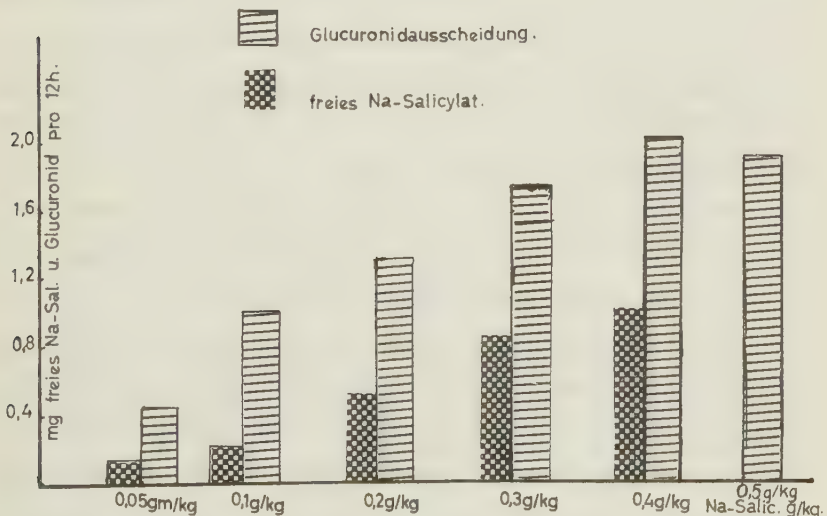


Abb.4 Glucuronid- und freies Natr.-Salicylatausscheidung im Harn.

Wie aus ihnen hervorgeht, steigt die Glucuronidausscheidung bis zu einer Dosis von 0,4g/Kg ziemlich geradlinig an und erreicht einen Wert von 3mg/St. Bei höheren Dosen erfolgt kein weiterer Anstieg der Glucuronidausscheidung mehr, dagegen nimmt das freie Salicylat weiter zu.

Berechnet man den innerhalb 12St. als Glucuronid ausgeschiedenen Anteil der verabreichten Salicylatdosis, so ergibt sich dass bei 0,05 und 0,1g/Kg etwa 50-60% gebunden eliminiert werden. Mit ansteigender Dosis nimmt der gebundene Anteil erwartungsgemäss ab. Es sei hier aber auf die vorausgehenden Versuche von Kühnel aufmerksam gemacht, dass kleine Dosen (0,01g/Kg Natr.-Salicylat) kaum gekoppelt und praktisch nicht als Glucuronid ausgeschieden werden können. Erst bei 0,03g/Kg wird die Glucuronidbildung gegenüber der Kontrolle deutlich erhöht und nimmt bei 0,1g/Kg auf ca. 40% zu. Um einen Einblick zu erhalten, ob nach Sistieren der Glucuronidkoppelung andere Koppelungsreaktionen eintreten, wurden in einer weiteren Versuchsreihe die Ausscheidung von freiem Salicylat und Glucuronid gleichzeitig bestimmt. (s. Tab. 2)

Die Ausscheidung von freiem Salicylat steigt wie zu erwarten mit zunehmender Dosis an. Auffallend ist aber die Proportionalität zur gegebenen Dosis. Anders verhält sich aber die Glucuronidausscheidung, die nicht im Verhältnis zur gegebenen Dosis ansteigt. Das bedeutet, wie aus der Tabelle hervorgeht, dass in Verhältnis zum freien Salicylat mit zunehmender Dosis relativ weniger Glucuronid gebildet wird. Setzt man die Menge des ausgeschiedenen freien Salicylats zu verabreichten Sali-

cylatdosis in Beziehung, so ergibt sich ein auffallend konstanter Prozentsatz. Daraus ist zu schliessen, dass mit dem relativen Zurückgehen der Glucuronidkoppelung andere Kopplungsreaktionen wie z.B. mit Schwefelsäure eintreten.

Berechnet man den prozentualen Anteil des in 12St. ausgeschiedenen Glucuronids an der verabreichten Gesamtdosis von Natr.-Salicylat ergibt sich, dass bei 0,1g/Kg Natr.-Salicylat etwa 43% als Glucuronid ausgeschieden werden. Mit steigender Dosis nimmt die ausgeschiedene Glucuronidmenge ab. Auffallend ist dass bei kleiner Salicylatdosis (0,05g/Kg) trotz gleichen Injektionsvolumens die prozentuale Ausscheidung geringer ist als bei 0,1g/Kg. Daran könnte die bei Natr.-Salicylat beobachtete diuretische Wirkung beteiligt sein.

Durchschnittliche Harnmenge betrug bei Kontrolltieren 2,4ml/12St. Ab 0,1g/Kg trat eine deutliche Steigerung auf, die bei 0,4 - 0,5g/Kg auf das 4fache Kontrollwerte betrug.

Glucuronidbildung nach subcutaner Gabe von Chloralhydrat.

Chloralhydrat zeigte in mancher Beziehung Unterschiede zum Natr.-Salicylat. Auf Molarität berechnet ist die Gesamtausscheidung an Glucuronid wesentlich grösser und übersteigt das bei Natr.-Salicylat erreichte Maximum deutlich. Der Glucuronidanteil ist im Verhältnis zur verabreichten Dosis wesentlich höher und kann beinahe 100% bei 0,1g/Kg erreichen. Mit steigender Dosierung sinkt er wieder ab. Insgesamt steigt aber die Glucuronidmenge weiter, aber nicht im Verhältnis zur Dosierung an. Eine diuretische Wirkung wurde bei Chloralhydrat nicht beobachtet. Höhere Dosen als 0,3g/Kg wurden nicht verwendet,

da sie Narkose herbeiführten, bei der ein ausgesprochen langes Excitationsstadium vorhanden war und den Versuch störte. Ein anderer Teil der Tiere war bis zur Seitenlage narkotisiert und für die Versuche unbrauchbar.

Versuche über additive Glucuronidbildung.

Die Natr.-Salicylatversuche haben gezeigt, dass bei einem Einzelstoff ein Maximum der Glucuronidbildung vorhanden ist, dass durch weitere Steigerung der Dosierung nicht verändert wird. Es ist nun zu fragen, ob dies als ein Zeichen der maximalen Auslastung der Glucuronidreaktion gedeutet werden kann. Um diese Frage näher zu untersuchen wurden Natr.-Salicylat und Chloralhydrat in verschiedenen Dosenverhältnis gleichzeitig verabreicht.

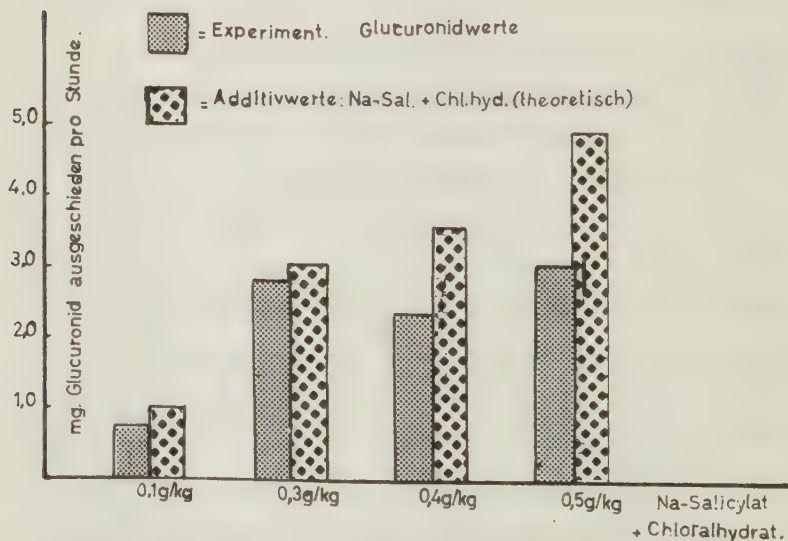


Abb.5. Natr.-Salicylat und Chloralhydrat Kombinationsversuche

Bei der Auswertung der Versuche wurden die aus den Kurven der Einzelsubstanzen zu erwartenden Einzelglucuronidwerte abgelesen und addiert. Sie wurden mit den bei ihrer Kombination erreichten Glucuronidbildung verglichen. (Tab.6. Abb.5.)

Es ergab sich, dass innerhalb eines bestimmten Bereiches und zwar bei Kombinationen von kleinen Einzeldosen, die Glucuronidbildung sich additiv verhielt, dass aber bei Verwendung der höheren Dosen die Glucuronidwerte unter dem errechneten additiven Wert lagen. Sie wiesen unabhängig vom Verhältnis der Kombination, eine auffallende Konstanz auf. Die beobachteten Maximalwerte lagen bei 3mg/12St. (s. Tab.6)

Untersuchungen über die Beeinflussung des Blutspiegels und Ausscheidung von Chloralhydrat und seiner Abbauprodukte durch Natr.-Salicylat.

Vorausgegangene Versuche (Dissertation Spröggel) haben gezeigt, dass eine Chloralhydratnarkose bei der Maus durch Natr.-Salicylat (0,2g/Kg) verlängert wird. Es war nun zu prüfen, ob diese Verlängerung durch eine Hemmung des Abbaus von Chloralhydrat hervorgerufen wird. Um ausreichende Blut- bzw. Harnmenge zu erhalten, wurden für die Versuche Ratten statt Mäuse verwendet. Die Tiere erhielten 0,2g/Kg Chloralhydrat subcutan. Als Natr.-Salicylatdosen wurden 0,2 und 0,4g/Kg verabreicht.

Ausscheidung im Harn.

Die Chloralhydratausscheidung errechnet aus der Differenz sogenannten Gesamt Chloralhydrat und Trichloressigsäure betrug etwa 2mg innerhalb 4St. Das sind bei 150g schweren Tieren etwa 6% der verabreichten Chloralhydratdosis. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Natr.-Salicylat wurde in keinem Fall eine

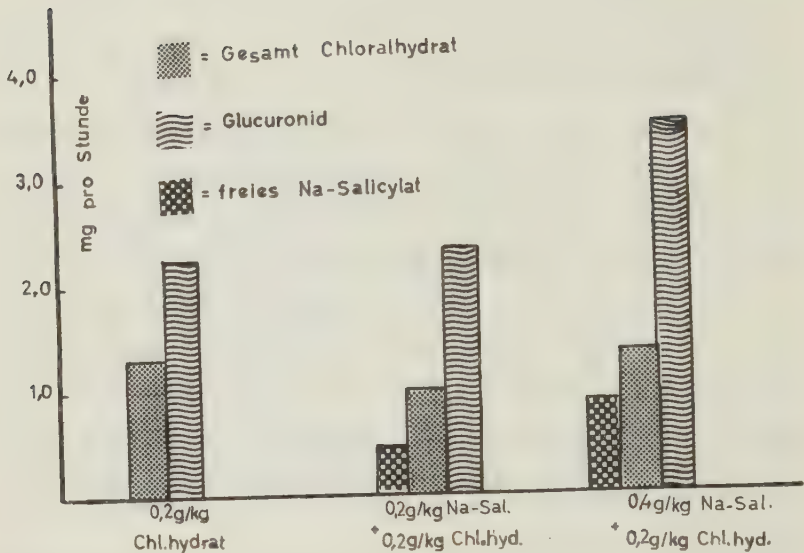


Abb. 6. Gesamtchloralhydrat, Freies Natr.-Salicylat und Glucuronsäure Vergleich.

Veränderung der Ausscheidung des nicht gebundenen Chloralhydrats gefunden. Dagegen waren die ausgeschiedenen Trichlor-essigsäuremengen verringert.

Leider ist es nicht möglich aus den Versuchen neben den nicht gebundenen Chloralhydrat und Trichloroessigsäure den gebundenen als Urochloralsäure ausgeschiedenen Anteil zu berechnen.

Einen groben Anhaltspunkt erhält man, wenn man die Stundenwerte für die Ausscheidung berechnet. Sie betragen bei 0,2g/Kg Chloralhydrat und Abnahme des Harns, für Gebundenes nach 12St. 2,2mg/Tier. (s. Tab.4)

Für die selbe Dosis beträgt das freie Gesamt Chloralhydrat 1,3mg, davon 0,55mg als Chloralhydrat. Das würde bedeuten, dass der Anteil des nicht gebundenen Chloralhydrats und seinen Metaboliten Trichloressigsäure relativ hoch liegt, nämlich für Chloralhydrat 25% und für Gesamt Chloralhydrat 50%.

Chloralhydratbestimmung im Blut.

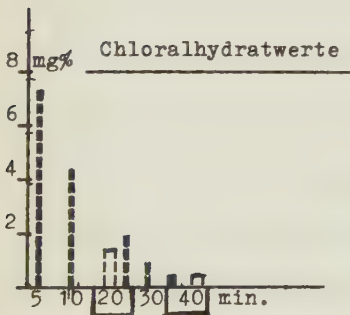
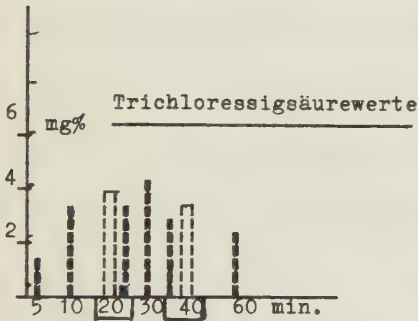
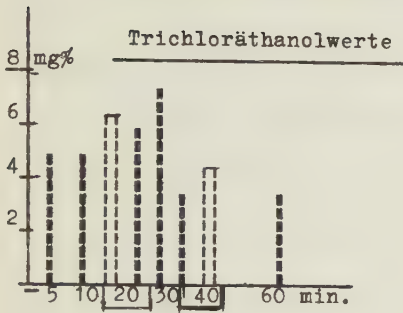
Bei den ersten Versuchen wurden die Bestimmungen im abzentrifugierten Serum des durch Ausbluten gewonnenen Blutes. 2St. nach der subcutanen Injektion betrug der Blutspiegel für Chloralhydrat 7,2mg%. Die Menge war 0,2g/Kg. Nach 4St. nach der Injektion war auf 5,1mg% abgefallen. Dagegen war die Konzentration der freien Trichloressigsäure nach 2 und 4Stunden gleich hoch. Da für die Bestimmung relativ viel Serum benötigt wird und die erforderliche Menge von einem Tier nicht zu gewinnen war, gingen wir auf die Bestimmung im Gesamtblut über. Bei der Chloralhydratdosis von 0,2g/Kg subcutan waren die 2 Stundenwerte sowohl für das Chloralhydrat als für Trichloressigsäure etwa 30% niedriger, was dem Hämatokritwert von 45-52% entspricht. Es geht daraus hervor, dass die RBK ebenfalls Chloralhydrat und Trichloressigsäure enthalten. Bei den Vergleichsversuchen mit gleichzeitigen Gaben von Natr.-Salicylat, erhielten die Chloralhydrat Kontrolltiere das gleiche Flüssigkeitsvolumen zusätzlich. Das erwies sich notwendig, weil ein Vergleichsversuch mit Chloralhydrat allein einen deutlichen Einfluss des injizierten Flüssigkeitsvolumen auf den Blutspiegel

gezeigt hatte. Wie aus der Tab. hatte eine gleichzeitige Gabe von 0,4g/Kg Natr.-Salicylat mit 0,2g/Kg Chloralhydrat keinen signifikanten Einfluss auf den Chloralhydratspiegel und auf die Konzentration der Trichloressigsäure.

Verhalten des Blutspiegels von Chloralhydrat und seiner Abbauprodukte bei i.v. Injektion - Ohne und mit Natr.-Salicylat.

Da bei subcutaner Applikation einer Substanz die Resorption ungleichmässig ist und sich über lange Zeit hinzieht, ist nicht zu erwarten, dass die Blutspiegelwerte sich gleichmässig verhalten. Deshalb wurde bei weiteren Versuchsserien die i.v. Injektion (0,1g/Kg) gewählt. Natr.-Salicylat wurde dabei entweder gleichzeitig als Mischspritze gegeben oder 30min. vor der Chloralhydratinjektion subcutan injiziert.

Neben Chloralhydrat und Trichloressigsäure wurde dabei auch Trichloräthanol bestimmt. Die Werte der drei bestimmten Substanzen weisen einen ganz ähnlichen Verlauf auf, wie Butler am Hund fand. Chloralhydrat sinkt schon nach 10min. auf etwa 50% des Initialwertes ab, der nach 5min. nach der Injektion ermittelt wurde. Nach 30min. ist der Wert praktisch auf null abgesunken. Mit dem Verschwinden von Chloralhydrat tauchen Trichloräthanol und Trichloressigsäure auf. Dabei verläuft die Trichloressigsäurekurve etwa spiegelbildlich mit der des Chloralhydratspiegels, während Trichloräthanol einen relativ hohen Anfangswert einsetzt, der noch ansteigt und nach 30min. sein Maximum erreicht.



Kombination von Chloralhydrat und Natr.-Salicylat (Mischspritze).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von 0,1g/Kg Chloralhydrat und 0,1g/Kg Natr.-Salicylat ergaben sich erhebliche Veränderungen im Blutspiegel von Chloralhydrat und seinen Metaboliten. Besonders deutlich ist eine erhebliche Erhöhung der Trichloräthanolkonzentration, während die Trichloressigsäurewerte erniedrigt sind. Demgegenüber ist der Chloralhydratblutspiegel selbst durch das Salicylat wenig verändert. Es sei hinzugefügt, dass wie in einem besonderen Versuch geprüft wurde, Salicylat die Bestimmung der drei Chloralhydratsubstanzen nicht stört. Erst bei Salicylatkonzentrationen die weit ausserhalb unseres Versuchsbereiches lagen, tritt die gleiche rosa Färbung auf wie bei Chloralhydrat.

Subcutane Vorausgabe von Natr.-Salicylat -30min.- mit nachfolgender intravenöser Chloralhydratgabe.

Bei der subcutanen Vorausgabe wurde ein erheblicher Einfluss der verabreichten Flüssigkeitsmenge auf den Blutspiegelverlauf der drei Chloralhydratsubstanzen gefunden. Sowohl bei 5% Glukoselösung als bei physiologischer Kochsalzlösung -1/2ml/100g- beginnt im Vergleich zu der "reinen Chloralhydratkurve" der Abfall von Trichloräthanol und Trichloressigsäure schon nach 20min. und hat nach 40min. praktisch Nullwerte erreicht. Im Vergleich dazu führt die subcutane Gabe von Natr.-Salicylat bei Trichloräthanol sowohl zu einer Erhöhung der Werte der ersten 20min. als auch zu einem verlangsamten Abfall. Trichloressigsäure wies wiederum niedrigere Blutspiegelwerte auf.

Sie waren aber ebenfalls länger nachweisbar als bei den Kontrollversuchen.

Glucuronidbildung nach Chloramphenicolgabe.

Es ist bekannt, dass Chloramphenicol je nach Tierart verschieden abgebaut wird. Am Menschen wird es vorwiegend als Glucuronid ausgeschieden. An der Ratte sollen Wege vorherrschen, bei denen verschiedene Arten von Nitro-Verbindungen ausgeschieden werden. Unsere Versuche ergaben, dass Chloramphenicol bei der Ratte tatsächlich ein relativ schwacher Glucuronidbildner ist. Erst bei 0,1g/Kg wird mehr Glucuronsäure gefunden als bei den Kontrolltieren. Das Molekulargewicht von Chloramphenicol (323) zu Glucuronsäure verhält sich 1,6 : 1. Wenn man die in Tab. 7. aufgeführte Mehrausscheidung von Glucuronid auf das ausgeschiedene Chloramphenicol umrechnet, so ergibt sich, dass innerhalb von 12 St. 20 - 25% der verabreichten Dosis als Glucuronid ausgeschieden werden. Wie bei Natr.-Salicylat und Chloralhydrat, steigt in einem bestimmten Dosisbereich (0,1 - 0,3g/Kg) die Glucuronidbildung etwa proportional mit der Chloramphenicoldosis an.

Ähnlich wie bei Chloralhydrat wurde auch hier das Verhalten der Glucuronidausscheidung bei der Kombination mit Salicylat geprüft. Wenn man wieder den theoretisch zu erwartenden additiven Wert der Glucuronidbildung mit dem tatsächlich Gefundenen vergleicht, so ergibt sich nur bei den kleinen Dosen, die eben die Glucuronidbildung erhöhen, ein additiver Wert. Bei weiterer Steigerung der Dosierung, bleiben die tatsäch-

lichen Werte hinter den theoretisch zu Erwartenden erheblich zurück. Besonders auffallend ist, dass dabei keineswegs die hohen Glucuronidausscheidungswerte, die wir bei Chloralhydrat in Kombination mit Natr.-Salicylat fanden, erreicht wurden.

Bemerkenswert ist ferner, dass vor allem die Erhöhung der Salicylatdosis und nicht die Erhöhung der Chloramphenicol-dosis sich an der Gesamtausscheidung von Glucuronid bemerkbar machte. Salicylat hemmt also eher die Koppelung von Chloramphenicol als umgekehrt.

Ergebnisse.

1. Verhalten der Glucuronidausscheidung ohne Medikamentenapplikation.

Der Vergleich der Glucuronidausscheidung zwischen den eigenen Ergebnissen mit denen von vorausgegangenen Arbeiten des Instituts zeigt, dass bei gleichmässiger Einhaltung des Ernährungsregimes, (die bei allen Arbeiten in Form des genormten Futters der Firma Latz gegeben wurde) dassunbeeinflusste Tiere eine erstaunlich gleichmässige, durchschnittliche Glucuronidausscheidung pro Stunde und Tiere (Tiergewicht ca. 150g) aufwiesen. Der Durchschnittswert unserer Tiere liegt bei 160 γ /St. (Dissertation Kühnel 220 γ /St. bei Tieren über 150g. Dissertation Spröggel bei 18st. Versuche ca. 130 γ /St.)

Die Schwankungen von Tier zu Tier sind mit ca. $\pm$ 20% allerdings erheblich. Unterschiede zwischen den einzelnen Arbeiten sind ausserdem darauf zurückzuführen, dass ihre Eichwerte

differierten. Nahrungsentzug beeinflusst bis 48St. Dauer die Glucuronidgrundausscheidung kaum. Auch 24St. dauernder zusätzlicher Wasserentzug führt gegenüber den Tieren, denen Wasser beliebig zur Verfügung stand zu keiner deutlichen Differenz. Senkung des Blutzuckerspiegels durch Tolbutamid im Bereich von 0,1 - 0,5g/Kg peroral veränderte die Glucuronidausscheidung kaum, obwohl die Blutzuckerwerte etwa bis 50% für 24St. gesenkt waren.

2. Verhalten der Glucuronidausscheidung nach Natr.-Salicylat- und Chloralhydratgaben.

Gemessen in 12 Stundenversuch kann sich diese Glucuronidgrundausscheidung auf etwa das 10 - 13 fache erhöhen. Nach den mit Natr.-Salicylat und Chloralhydrat erhaltenen Daten scheint es hiermit ein Maximalwert erreicht zu sein. Bei jeder Einzelsubstanz wird dazu eine bestimmte Dosis benötigt, bei deren Erhöhung die Glucuronidausscheidung nicht weiter ansteigt. Bei darunter liegenden Dosen liegen auch die Glucuronidwerte unter dem Maximum. Im submaximalen Bereich verhalten sich Dosis und Glucuronidausscheidung nahe zu proportional. Auffallend ist jedoch, dass bei sehr kleinen Dosen die Grundausscheidung noch nicht erhöht wird. Dieser Befund ist eigentlich unerwartet, zumal im ansteigenden Dosenbereich der prozentuale Anteil der als Glucuronid ausgeschiedenen Menge im Verhältnis zu frei ausgeschiedenen relativ konstant ist, wie z.B. für Natr.-Salicylat Kühnel gefunden hatte. Bei diesen kleinen Dosen können andere

Koppelungsreaktionen wie Sulfatbindung im Vordergrund stehen. Besonders auffallend ist der Befund, dass bei Kombination von zwei glucuronidbildenden Substanzen (Natr.-Salicylat und Chloralhydrat) in Dosen, welche für sich unter der maximalen Glucuronidbildung liegen und bei deren Addition noch keine maximale Glucuronidausscheidung rechnerisch zu erwarten wäre, keine additive Glucuronidbildung, sondern eine unteradditive Wirkung eintritt. Ein Grund für diese gegenseitige Hemmung ist nicht anzugeben. Eine direkte gegenseitige Beeinflussung der Resorption ist auszuschliessen, da die beiden Substanzen an getrennten Stellen subcutan injiziert wurden.

Verständlich ist dagegen, dass bei Kombination höherer Dosen der maximale Glucuronidwert nicht überschritten wurde. Hier könnte man an eine Auslastung der Fermentaktivitäten denken. Ähnliche Befunde wurden bei der Kombination von Chloramphenicol und Salicylat erhoben. Auch hier war eine der rechnerischen Werte entsprechende Addition nur bei den kleinen Dosen vorhanden. Bei höheren Dosen blieb auch hier der gefundene hinter dem erwarteten Wert zurück.

Für die in den vorausgehenden Arbeiten beobachtete Verlängerung der Chloralhydratnarkose durch Natr.-Salicylat konnten einige Befunde beigebracht werden, welche eine Klärung dieses Befundes ermöglichen. Sowohl bei subcutaner Voraugabe von Natr.-Salicylat als bei gleichzeitiger intravenöser Verabreichung war nach i.v. Gabe von Chloralhydrat der Blutspiegel von Trichloräthanol zu Beginn gegenüber Chloralhydrat allein deutlich erhöht. Ausserdem war im späteren Verlauf im Blut noch Trichloräthanol

vorhanden als die Kontrolle frei von Trichloräthanol war. Der Chloralhydratspiegel selbst zeigte keine Veränderung, dagegen war die Trichloressigsäurekonzentration erniedrigt.

Die Befunde lassen den Schluss zu, dass die Umwandlung von Chloralhydrat zur Wirkform Trichloräthanol durch Natr.-Salicylat nicht beeinflusst wird, dass dagegen die Oxydation von Trichloräthanol zu Trichloressigsäure gehemmt ist.

Der Umfang der erhobenen Befunde lässt leider keinen eindeutigen Schluss zu, ob die Erhöhung des Trichloräthanolblutspiegels auf Grund einer Hemmung der Glucuronidkoppelung durch Konkurrenz mit Natr.-Salicylat zu Stande kommen kann.

Die Schwierigkeit liegt vor allem darin, dass die Urinproben erst nach 12St. und mehr nach der Applikation der Substanz gewonnen werden konnten und damit etwa vorhandene frühere Differenzen verwischt wurden. Immerhin lassen einige Befunde der vorliegenden Arbeit sowie der von Kühnel, dass nämlich bei der Kombination die Ausscheidung von freiem Natr.-Salicylat erhöht sein kann, die Vermutung zu, dass durch Chloralhydrat die Salicylatkoppelung kompetitiv gehemmt werden könnte. Die Beobachtung, dass in 12St. Urin bei der Kombination Chloralhydrat-Natr.-Salicylat weniger Trichloräthanol gefunden wurde, als bei Chloralhydrat allein, sagt nicht viel, da sie mit der verlangsamten Elimination aus dem Blut in Zusammenhang gebracht werden kann. Die Bestimmung von freiem Chloralhydrat im Harn mit heranzuziehen, erscheinen uns nicht ratsam, da die Substanz flüchtig ist und bei dem langen Stehen des Urins unmittelbare Menge verloren geht.

Zusammenfassung.

1. Die Glucuronidausscheidung im Harn der Ratte ist bei gleichmässiger Kost als Stundenwert berechnet ziemlich konstant. Die Einzelwerte folgen aber innerhalb 24St. einem Tagesrythmus. Die Nachtwerte sind wesentlich höher als die Tageswerte.
2. Bis 48St.: Hunger und Hypoglykämie verändern die Glucuronidausscheidung nicht.
3. Glucuronidbildende Substanzen erhöhen die Glucuronidausscheidung im Harn dosenabhängig. Es wird ein für die Einzelsubstanzen charakteristisches Maximum erreicht. Bei weiterer Dosissteigerung nimmt lediglich der nicht gebundene Anteil zu.
4. Bei Kombination von zwei Glucuronidbildenden Substanzen z.B. Chloralhydrat und Natr.-Salicylat, Chloramphenicol und Natr.-Salicylat, ergeben sich bei Dosen, welche für sich allein noch keine maximale Glucuronidbildung erzeugen, additive Effekte. Bei höheren Dosen bleibt die Glucuronidbildung unter dem rechnerischen Additionswert und bleibt wiederum bei einem maximalen Wert stehen.
5. Die Verlängerung der Chloralhydratnarkose durch gleichzeitige Gabe von Natr.-Salicylat beruht nach den Untersuchungen des Blutspiegels auf einer Hemmung des Chloralhydratabbaues.

Literaturverzeichnis

- 1.- Bowman, D.C., : Sodium Salicylate Effect on General
Daugaard, E.D., Anesthesia. Journ. of Pharmacol. and
Doemling, D.B. Experim. Therapeutics. Vol. 138.
- 2.- Butler, T. : Bromal Hydrate and Chloral Hydrate:
A Pharmacological Contrast and its
Chemical Basis. Journ. of Pharmacology 94:1948
- 3.- Dische, Z. : A New Specific Color Reaction of
Hexuronic Acids.
Journ. of Biol. Chemistry, 167: 1947
- 4.- Kühnel, Th. : Dissertation "Zur Frage der Belast-
barkeit der Glucuronidkoppelung."
Aus dem pharm. Institut der Univ.
Marburg, 1963.
- 5.- Meyer, A.E. Die Bestimmung von Chloralhydrat und
Per Lee-Motter, R: seinen Umsetzungsprodukten in Körper-
flüssigkeiten und Geweben.
Arzneimittelforschung 7.Jahrg.
- 6.- Rutkowski, R. : Die quantitative Bestimmung von Salicyl-
säure, Salicylamid und Gentisinsäure
nebeneinander in pharmazeutischen
Präparaten. Arzneimittelforschung 4.Jahrg.
- 7.- Spröggel, E. : Über die gegenseitige Beeinflussbarkeit
der Entgiftung bei Arzneimittelkombi-
nationen.
Aus dem pharm. Institut der Univ.
Marburg, 1962.

Meine akademischen Lehrer waren:

Prof. Dr. Beckmann,
Prof. Dr. Berendes,
Prof. Dr. Bickel,
Prof. Dr. Bock,
Prof. Dr. Braun-Falco,
Prof. Dr. Bücher,
Prof. Dr. Du Mesnil,
Prof. Dr. Exner,
Prof. Dr. Gedigk,
Prof. Dr. Gross,
Prof. Dr. Hamm,
Prof. Dr. Hartmann,
Prof. Dr. Hensel,
Prof. Dr. Heuser,
Prof. Dr. Huber,
Prof. Dr. Jacob,
Prof. Dr. Lang,
Prof. Dr. Linneweh,

Doz. Dr. Marx,
Prof. Dr. Müller,
Prof. Dr. Neubauer,
Prof. Dr. Niessing,
Prof. Dr. Petry,
Prof. Dr. Prinz,
Doz. Dr. Saalfeld,
Prof. Dr. Schleyer,
Prof. Dr. Schmid,
Prof. Dr. Schöllmerich,
Prof. Dr. Schwaiger,
Prof. Dr. Siegert,
Prof. Dr. Siess,
Doz. Dr. Stein,
Prof. Dr. Straub,
Doz. Dr. Streicher,
Prof. Dr. Würterle,

Lebenslauf.

Am 12. November 1936 wurde ich als Sohn des Elektrikers Siragan Kassabian und dessen Ehefrau Yeranig geb. Schöhmelian in Jerusalem/Palästina geboren. In Jerusalem besuchte ich die armenische Schule in den Jahren 1944-1950. Von 1950-1954 war ich Schüler des Gymnasiums "Collège des Frères" in Jerusalem. Ich erlangte mein Reifezeugnis am 5. Juli 1954 und im selben Jahr wurde ich zum Studium in der Naturwissenschaftlichen Fakultät der "American University in Beirut" zugelassen. Von 1954-1958 studierte ich an der Universität in Beirut und in Frühjahr 1959 kam ich nach Deutschland und absolvierte den Deutschsprachkurs im Goethe-Institut zu Blaubeuren. Für das Sommer-Semester 1959 wurde ich an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn zum Medizin Studium zugelassen. Das hessische Kultur-Ministerium hatte mein Studium in Beirut als Vorphysikum anerkannt. Ich bestand das Physikum am 2. März 1961 in Marburg. Nach weiteren sechs Semestern legte ich im Frühjahr 1964 das medizinische Staatsexamen ebenfalls an der Universität in Marburg mit Erfolg ab.

Tab. 1 Glucuronidausscheidung nach Natr.-Salicylatgaben-s.c.

Natrium Salicylat	Tier	Glucuronidaus- scheidung mg nach 12h.	Mittelwert nach 12h.	Als Glucuronid- ausgeschiedene- menge % Gesamtdosis
0,05g/Kg	A1	4,5	5,7	42
	A2	7,0		56
0,1g/Kg	B1	8,8	12,4	45
	B2	13,6		56
	B3	15,0		70
	B4	12,3		52
0,2g/Kg	C1	13,7	15,6	31
	C2	14,3		33
	C3	15,6		36
	C4	16,3		42
	C5	18,3		49
0,3g/Kg	D1	22,9	23,5	35
	D2	24,8		42
	D3	22,6		35
	D4	24,8		42
	D5	22,6		35
0,4g/Kg	E1	25,7	23,4	28
	E2	24,3		25
	E3	17,9		22
	E4	22,5		24
	E5	23,8		26
	E6	25,4		28
0,5g/Kg	F1	18,3	16,9	18
	F2	18,0		17
	F3	14,6		14
0,6g/Kg	G1	25,0	21,4	16
	G2	21,0		14
	G3	19,8		13
	G4	19,9		13

Kontrollwerte: 3mg/12h. 1mg Glucuronsäure = 0,7mg Salicylsäure

Tab.2 Freies Natr.-Salicylat im Harn nach subcutaner Injektion.

Natr.- Salicylat	Tier	Freies Natr.- in mg nach 12h.	Mittelwert in mg	Als freies Natr.- Salicylat ausge- schieden in % Ges. dosis 12h.
0,05g/Kg	A1	1,6	1,4	18
	A2	1,3		14
	A3	1,4		16
0,1g/Kg	B1	2,1	2,2	14
	B2	2,0		13
	B3	2,4		16
0,2g/Kg	C1	5,5	5,6	17
	C2	5,9		19
	C3	5,2		15
	C4	5,9		19
0,3g/Kg	D1	9,6	9,9	22
	D2	10,2		25
0,4g/Kg	E1	13,2	12,0	21
	E2	11,5		18
	E3	11,8		19

Tab.3. Glucuronidausscheidung nach Chloralhydratinjektion subcut.

Chloralhydrat.	Tier	Glucuronidausscheidung in mg nach 12h.	Mittelwert nach 12h.	Als Glucuronid ausgeschieden in % der Gesamtdosis nach 12h
0,05g/Kg	A1	4,4	4,6	51
	A2	5,7		60
	A3	3,8		43
	A4	4,7		53
	A5	4,6		53
0,1g/Kg	B1	16,9	21,0	54
	B2	21,6		60
	B3	21,0		57
	B4	24,0		65
0,2g/Kg	C1	25,5	26,4	53
	C2	28,4		63
	C3	27,5		60
0,3g/Kg	D1	34,8	35	68
	D2	39,4		75

1mg Glucuronsäure = 0,85mg Chloralhydrat.

Kontrollwert = 3mg/12h.

Tab.4 . Chloralhydratausscheidung nach kombinierten Gaben von Chloralhydrat und Natr.-Salicylat - subcutan.

Injizierte Substanzen	Tier	Gesamtchloralhydrat in mg nach 4h.	Trichlor-essigsäure nach 4h.	Errechnet. Chloralhydrat nach 4h.	% Chloralhydratdosis ausgeschieden nach 4h
0,2g/Kg Chloralhydrat.	A1	4,4	2,7	1,7	5,6
	A2	4,7	2,6	2,1	6,9
	A3	5,0	3,0	2,0	6,6
					Mw = 6,3
0,2g/Kg Chloralhydrat + 0,2g/Kg Natr.-Salicylat	B1	2,9	1,9	1,0	3,3
	B2	3,9	1,5	2,4	7,9
	B3	3,7	1,5	2,2	7,2
	B4	4,0	2,0	2,0	6,9
					Mw = 6,3
0,2g/Kg Chloralhydrat + 0,4g/Kg Natr.-Salicylat	C1	4,8	2,7	2,1	6,9
	C2	4,6	2,6	2,0	6,6
	C3	4,4	2,1	2,3	7,5
	C4	5,0	2,8	2,2	7,2
					Mw = 7,1

Tab.5a. Chloralhydratspiegel im Serum von Ratten nach s.c. Injekt.

Substanz g/Kg s.c.	Tier	Gesamt- chloral- hydratmg%	Trichlor- essigsäure mg%	Chloral- hydrat mg%	Mittelwert Chloral- hydrat mg%
0,2g/Kg Chloralhydrat nach 2h.	A1	10,5	4,5	6,0	7,2
	A2	11,4	3,9	7,5	
	A3	12,6	4,2	8,4	
Nach 4h.	B1	9,0	4,2	4,8	5,1
	B2	10,5	3,3	7,2	
	B3	8,4	4,8	3,6	

Tab.5b. Chloralhydratspiegel im Blut von Ratten nach 2h.

0,2g/Kg Chloral- hydrat	C1	7,2	2,3	4,8	5,1
	C2	6,6	2,5	4,2	
	C3	7,8	2,7	5,1	
	C4	9,0	3,0	6,0	
	C5	8,4	2,7	5,7	
0,2g/Kg Chloral- hydrat + 0,4g/Kg Natr.- Salicylat	D1	5,1	2,3	2,7	2,8
	D2	5,4	2,5	2,8	
	D3	4,2	2,5	1,8	
	D4	5,4	2,7	2,7	
	D5	5,7	2,7	3,0	
0,3g/Kg Chloral- hydrat + 0,4g/Kg Natr.-Sal.	E1	9,9	3,9	6,0	5,4
	E2	9,0	3,9	5,1	
	E3	9,3	3,9	5,4	
0,2g/Kg Chloralhyd. 0,9% NaCl.	F1	5,4	3,0	2,4	2,5
	F2	5,1	2,6	2,5	
0,3g/Kg Chloralhyd + 0,9% NaCl.	G1	9,0	4,0	5,0	4,9
	G2	8,7	3,9	4,8	
	G3	9,0	4,0	5,0	

Tab. 6. Glucuronidausscheidung im Harn nach s.c. Injektionen
von Chloralhyd. + Natr.-Salic.

Natr.-Salic. + Chloralhydrat	Tier	Glucuronidaus- scheidung in mg nach 12h.	Mittelwert in mg nach 12h.
0,05g/Kg + 0,05g/Kg	A1 A2	7,2 10,1	8,6
0,05g/Kg + 0,25g/Kg	B1 B2	35,4 39,3	37,3
0,1g/Kg + 0,2g/Kg	C1 C2 C3 C4	27,6 31,6 25,5 21,6	26,6
0,4g/Kg + 0,1g/Kg	D1 D2	40,0 33,0	36,5
0,2g/Kg + 0,1g/Kg	E1 E2 E3 E4	32,8 38,9 39,4 38,4	37,4
0,2g/Kg + 0,2g/Kg	F1 F2 F3	32,3 28,4 24,5	28,9
0,25g/Kg + 0,05g/Kg	G1 G2	24,9 21,9	23,4
0,15g/Kg + 0,15g/Kg	H1 H2	40,8 36,5	38,6

Kontrollwert = 3mg/12h.

Tab.7a. Glucuronidausscheidung nach Chloramphenicolinjektion-s.c.

Chloramphenicol.	Tier	Glucuronidausscheidung in mg nach 12h.	Mittelwert nach 12h.	Als Glucuronid ausgeschieden in % der Gesamtdosis nach 12h.
0,025g/Kg	A1	4,0	3,6	8,4
	A2	3,5		6,6
	A3	3,4		5,7
0,05g/Kg	B1	4,5	4,7	3,5
	B2	4,7		3,6
0,1g/Kg	C1	7,0	6,6	27,5
	C2	6,3		24,6
	C3	6,8		26,8
0,2g/Kg	D1	10,7	10,2	34,6
	D2	9,8		32,4

Tab.7b. Glucuronidausscheidung im Harn nach subcutaner Injektion von Chloramphenicol und Natr.-Salicylat.

0,1g/Kg Chloramphenicol + 0,05g/Kg Natr.-Salicylat	A1	9,4	9,3	
	A2	9,2		
0,1g/Kg Chloramphenicol + 0,1g/Kg Natr.-Salicylat	B1	13,6	13,5	
	B2	13,4		
0,2g/Kg Chloramphenicol + 0,1g/Kg Natr.-Salicylat	C1	13,1	13,4	
	C2	13,7		
0,2g/Kg Chloramphenicol + 0,2g/Kg Natr.-Salicylat	D1	16,8	16,4	
	D2	16,0		
	D3	16,3		

Kontrollwert: 3mg/h. 1mg Chloramphenicol = 1,6mg Glucuronsäure.

